



(19)

(11) Publication number:

52014776 A

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN(21) Application number: **50089539**(51) Intl. Cl.: **C07D401/04**(22) Application date: **21.07.75**

(30) Priority:

(43) Date of application
publication: **03.02.77**(84) Designated contracting
states:(71) Applicant: **YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD**(72) Inventor: **TSUDA NOBUNAO
ARITA MASAFUMI
HAMAZAKI TOSHIO
TSUMAGARI TATSUJI
GONJO TAKENORI**

(74) Representative:

**(54) PROCESS FOR
PREPARING
CYCLOHEXANE
DERIVATIVES**

(57) Abstract:

PURPOSE: Cyclohexane derivatives of formula I (where R₁, R₂, R₃ and R₄ are H, halogens, CF₃, lower alkyls, lower alkoxy, OH or methylenedioxys; dotted line in ring A means a single or double bond; S and T are H, halogens, CF₃ or lower alkyls; Z is a reactive activated ester), for instance 1,1-bis(4-fluoro-enyl)-4-[4-(2-oxobenzimidazoline-1-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridyl] cyclo-2phenyl)-4-[4-(2-oxobenzimidazoline-1-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridyl] cyclo-2hexene of formula II.

COPYRIGHT: (C)1977,JPO&Japio



(4,000円)

特許願(3)(後記ヲナシ)

昭和50年7月21日

特許庁長官 番 廉 英 雄 殿

1. 発明の名称

シクロヘキサン誘導体の製造法

2. 発明者

住所 福岡県福岡市上原吉富町大学区1336

氏名 佐 田 量 育

(ほか4名)

3. 特許出願人

住所 大阪市東区平野町3丁目35番地

名称 吉富製薬株式会社

(672) 代表者 田坂元祐

4. 代理人

住所 大阪市東区平野町3丁目35番地

吉富製薬株式会社内

氏名 代理士(6630)高宮城勝

5. 添付書類の目録

(1) 明細書 1通

(2) 委任状 1通

(3) 特許願副本 1通



方 式 章

50 089529



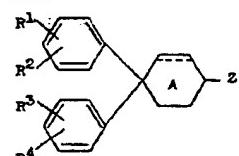
明細書

1. 発明の名称

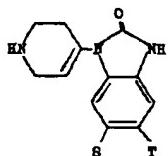
シクロヘキサン誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

一般式



で表わされる化合物と、一般式



で表わされる化合物とを反応させることを特徴と

する、一般式

以下余白

19

⑯ 日本国特許庁

公開特許公報

⑩ 特開昭 52-14776

⑪ 公開日 昭52.(1977)2.3

⑫ 特願昭 50-89539

⑬ 出願日 昭50.(1975)7.21

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号 5921 44

7169 44 5921 44

6617 44 5921 44

5921 44 5921 44

5921 44 5921 44

5921 44 5921 44

⑭ 日本分類

16 E43.1.1

30 G133.31

30 H11/1

30 H11/1.5

30 H123.5

30 H321.31

30 H321.5

⑮ Int.CI?

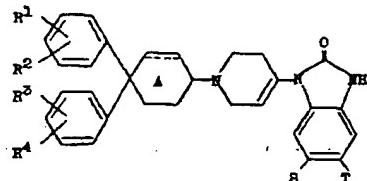
C07D401/04//

A61K 31/44

(C07D401/04

C07D211/58

C07D235/26)



で表わされる化合物並びにその塩の製造法。

上記式中、 R^1, R^2, R^3, R^4 は同一または異なつて、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキル、低級アルコキシ、水酸基、メチレンジオキシを示す。

記▲の点線は、この部分が二重結合を形成してもよいことを示す。

S, T は同一または異なつて、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキルを示す。 Z は反応性活性エステル基を示す。

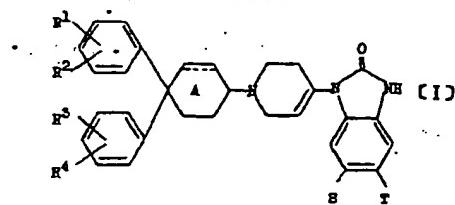
1. 発明の詳細を説明

本発明は、中枢神経抑制作用、鎮痛作用、鎮痙

146

本発明によれば、前記一般式〔I〕の化合物は、

医薬として有用な、一般式〔I〕



(式中のR¹, R², R³, R⁴は同一または異なつて、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキル、低級アルコキシ、水酸基、メチレンジオキシを、S, Tは同一または異なつて、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキルを示す。)

環Aの点線は、この部分が二重結合を形成してもよいことを示す。)

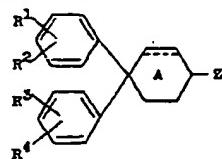
で表わされる新規なシクロヘキサン誘導体および医薬的に許容しうるそれらの塩の製造法に関するものである。

- 3 -

で表わされる化合物とを反応させることにより製造される。

反応は、適当かつ不活性な希釈剤の存在下、または不存在下に実施されうるが、好ましくは、希釈剤を使用するのが良い。希釈剤としてメタノール、エタノール、ブロバノール、イソブロバノール、ブタノールなどのアルコール系溶媒、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、メチレンクロライド、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、ヘキサメチルホスホルアミド(HMPA)、ヨーメチルピロリドンなどの非プロトン性極性溶媒などが

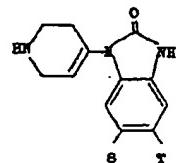
一般式〔II〕



〔II〕

(式中のR¹, R², R³, R⁴および環Aの点線は前記のものと同様であり、Zは反応性活性エステル基、たとえば、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子、メチルスルホニルオキシ、パラトリルスルホニルオキシなどの有機スルホニルオキシを示す。)

で表わされる化合物と一般式〔III〕



〔III〕

(式中のS, Tは前記のものと同様である。)

- 4 -

使用されうる。更に反応を円滑にするため、副生する酸を除去するために適当な脱酸剤を使用するのが好ましい。脱酸剤として、無機塩基、有機塩基のいずれも使用することが出来る。無機塩基として、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどが使用される。有機塩基として、アルカリ金属アルコキサイド、たとえば、ソジウムメチラート、ソジウムエチラート、ソジウムターシヤリーブチラート、ポタシウムターシヤリーブチラートなど、酢酸ソーダ、酢酸カリ、トリエチルアミン、ビリジンなどが使用される。反応温度は10~200°Cで、一般に希釈剤を使用しないと100~200°Cの高温になる。反応時間は、使用する希釈剤、反応温度によつて異なるが、

- 5 -

-618-

- 5 -

147

30分~12時間である。好適には、40~60℃で0.5~72時間である。

本発明によれば、一般式(I)の化合物において、環Aがシクロヘキセン環である場合には、不整旋光が生じ、通常光学的に不活性なラセミ体が得られる。このラセミ体は通常よく知られた方法により光学活性体に分割することが出来る。

上記方法で、製造された一般式(I)の塩基は医薬的に許容されうる疎付加塩および四級塩にすることが出来る。塩を形成するための酸として、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸類およびマレイン酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸などの有機酸類から適宜選択することが出来る。四級塩化剤としては、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸、メチルアイオダイド、エチルプロマイドなどがあげられる。

- 7 -

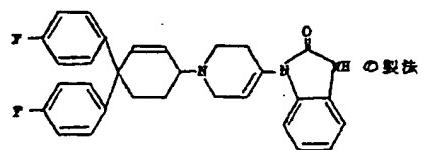
これを塩基にもどすと固化する。アセトン-メタノールの混合溶媒より再結晶すれば、融点200~202℃の新規化合物I, 1-ビス(4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジル)シクロ-2-ヘキセンが白色結晶として得られる。

尚、原料として使用した1,4-ビス(4-フルオロフェニル)シクロ-2-ヘキセンクロライドは新規化合物であり、以下のようにして調製する。

1,4-ビス(4-フルオロフェニル)シクロ-2-ヘキセン(沸点170~180℃/0.2~0.3mmHg. 融点67~68℃)5.7gをメタノール50mlに溶かし、氷冷攪拌下、ソディウムボロヒドリッジ0.8gを少しづつ加えていく。その後室温にて2時間攪拌し、

以下來路例をあげて本発明の製造法を具体的に説明する。

実施例1.



1,4-ビス(4-フルオロフェニル)シクロ-2-ヘキセンクロライド61g、4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン44g、炭酸カリウム3.3g、ジメチルカルムアミド50mlの混合物を-55~60℃で4時間搅拌する。水にあけ、クロロホルムにて抽出し、水洗後、芒硝乾燥する。溶媒留去後、得られた油を、シリカゲルカラムクロマト(展开溶媒クロロホルム-メタノール(9:1))で分離精製する。精製物を常法により塩酸塩とし、

- 8 -

減圧下メタノールを留去する。残渣に水を加え、クロロホルム抽出し、常法処理後、得られた油を一夜放置すると固化する。これをヘキサン-1-イソブロビルエーテルから再結晶すれば、融点65~67℃の新規化合物I, 1-ビス(4-フルオロフェニル)シクロ-2-ヘキセンが白色結晶として得られる。次いで五塩化リン5gをベンゼン20mlに溶解させた溶液を室温にて搅拌下、1,4-ビス(4-フルオロフェニル)シクロ-2-ヘキセン6gをベンゼン20mlに溶かした溶液を徐々に滴加する。全量滴加後、4時間室温にて搅拌し、次いで、これを氷水中にあける。ベンゼンにて抽出し、水洗、芒硝乾燥後、溶媒留去する。得られた油をヘキサン-1-イソブロビルエーテルから結晶化させ、この溶媒にて再結晶すれば、融点39~42℃の新規化合物I, 1-ビス(4-フルオロフェニル)

- 9 -

-619-

- 10 -

ムの混合溶媒から再結晶すれば、融点233~

238°Cの新規化合物I, 1-ビス(4-フルオロ

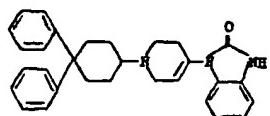
フェニル)-4-(4-(2-オキソベンズイミ

ダゾリン-1-イル)-1, 2, 5, 6-テトラ

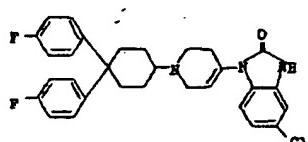
ヒドロピリジル]シクロヘキサンが白色結晶とし
て得られる。

実施例1, 2と同様にして、たとえば次の化
合物を製造することが出来る。

[I]

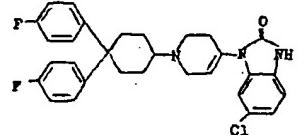


[II]

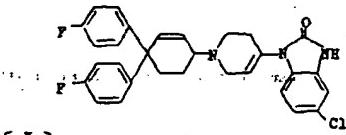


- 11 -

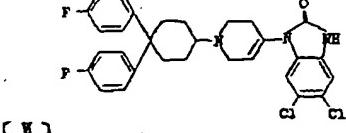
[III]



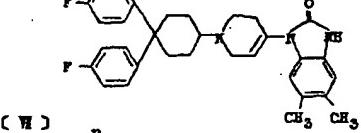
[IV]



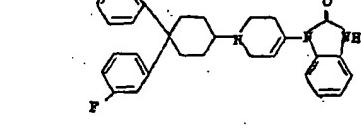
[V]



[VI]

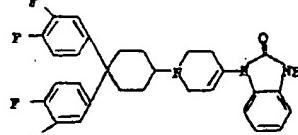


[VII]

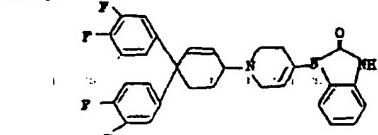


- 12 -

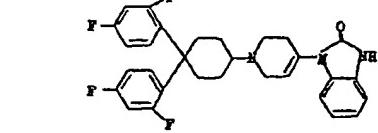
[VIII]



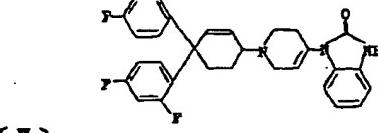
[IX]



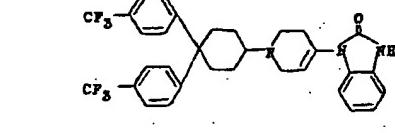
[X]



[XI]



[XII]

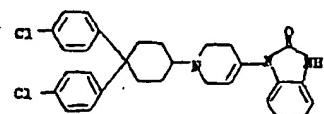


- 13 -

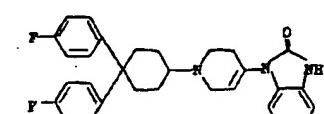
- 620 -

- 14 -

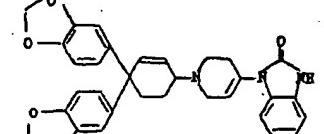
(XIII)



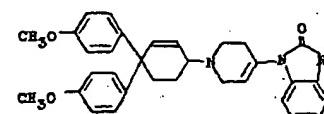
(XIV)



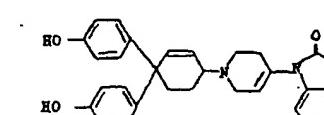
(XV)



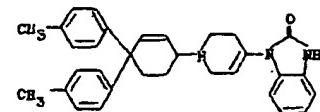
(XVI)



(XVII)



(XVIII)



代理人 介護士 高宮 欽



- 15 -

- 16 -

6. 前記以外の発明者

住所 大分県中津市中央町2丁目5の20

氏名 刈田 雅文

住所 大分県中津市宮天保町172の19

氏名 侯苗 優

住所 大分県中津市大字万田566番地の7

氏名 佐藤 立身

住所 福岡県糸島郡吉富町大字広津1336

氏名 稲葉 文智也

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.